



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1048742 A

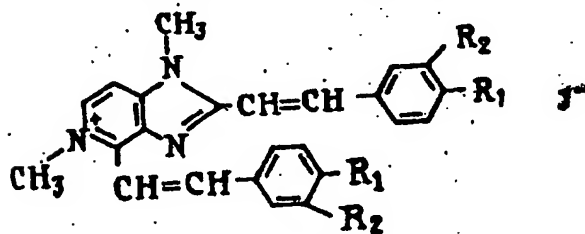
(51) 4 C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

- (21) 3268639/23-04
(22) 30.03.81
(46) 23.12.86. Бюл. № 47
(71) Институт физико-органической
химии и углехимии АН Украинской ССР
и Запорожский государственный меди-
цинский институт
(72) Ю.М. Ютилов, А.Г. Игнатенко,
Л.Е. Михайлова и В.В. Кириченко
(53) 547.859(088.8)
(54) 2,4-ДИСТИРИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО
[4,5-с]ПИРИДИНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ БАКТЕ-
РИОСТАТИЧЕСКОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

- (57) 2,4-Дистирилпроизводные имидазо
[4,5-с]пиридиния общей формулы



- где а) $R_1 = N(CH_3)_2$, $R_2 = H$;
б) $R_1 = R_2 = OCH_3$,
обладающие бактериостатической и
фунгистатической активностью.

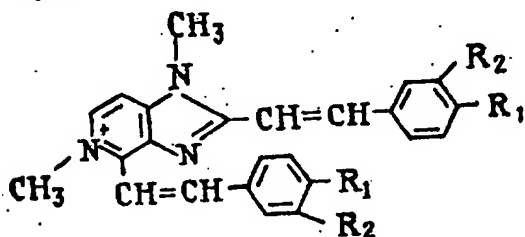
(19) SU (11) 1048742 A

Изобретение относится к новым химическим соединениям ряда имидазо-пиридина, а именно к 2,4-дистирил-производным имидазо[4,5-с]пиридиния, которые проявляют бактериостатическую и фунгистатическую активность и могут быть использованы в химико-фармацевтической промышленности.

В патентной литературе описан 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, проявляющий антимикробную и фунгистатическую активность. Однако он обладает высокой токсичностью ($LD_{50} = 13$ мг/кг).

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается описываемыми 2,4-дистирилпроизводными имидазо[4,5-с]пиридиния общей формулы



где а) $R_1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$;
б) $R_1 = R^2 = OCH_3$,

которые получают взаимодействием 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида с избытком соответствующего ароматического альдегида в присутствии пиперидина в качестве катализатора.

Пример 1. 2,4-Ди-(п- N' , N' -диметиламиностирил)-1,5-диметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодид (1а).

0,1 г ($3,3 \cdot 10^{-4}$ моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,2 г ($13,2 \cdot 10^{-4}$ моль) п- N , N -диметиламинобензальдегида растворяют при нагревании в 5 мл н-бутанола, добавляют 0,24 мл ($2,4 \cdot 10^{-4}$ моль) пиперидина и кипятят на масляной бане при температуре 135–145°C 3,5 ч.

После охлаждения выпавший осадок вишневого цвета отфильтровывают и промывают эфиром, выход 0,072 г (38,6%), т.пл. 250°C с разложением (н-бутанол).

Спектр ПМР, δ , м.д. (CF_3COOH): 3,02 [с, $-(CH_3)_2$]; 3,92 [с, 1(5)- CH_3]; 4,12 [с, 5(1)- CH_3]; 7,30–7,55 (м, $-C_6H_4-$ и

$-CH=CH-$); 7,72 [д, 7(6)-H, $J=6,5$ гц]; 8,43 [д, 6(7)-H, $J=6,5$ гц].

Найдено, %: С 59,7; Н 6,0; N 22,3.

$C_{28}H_{32}N_5J$

Вычислено, %: С 59,5; Н 5,7;

N 22,4.

Пример 2. 2,4-Ди-(3,4-диметоксистирил)-1,5-диметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодид (1б).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 0,1 г ($3,3 \cdot 10^{-4}$ моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,25 г ($1,5 \cdot 10^{-4}$ моль) 3,4-диметоксибензальдегида, выход 0,15 г (75,8%), вещество светло-коричневого цвета, т.пл. 175–176°C (н-бутанол).

Спектр ПМР (CF_3COOH , δ , м.д.):

3,60 (с, 2,5- OCH_3); 3,89 [с, 1(5)-

CH_3]; 4,09 [с, 5(1)- CH_3]; 6,6–7,23

(м, $-C_6H_3-$ и $-CH=CH-$); 7,69 [д, 7(6)-H, $J=6,5$ гц]; 8,33 [д, 6(7)-H, $J=6,5$ гц].

Найдено, %: С 55,8; Н 5,2;

N 20,9.

$C_{28}H_{30}N_5JO_4$

Вычислено, %: С 56,1; Н 5,0;

N 21,2.

Бактериостатическую активность

соединений изучали методом двукратных разведений на жидкой среде. Для культивирования бактерий использовали бульон Хоттингера (рН 7,2–7,4). Микробная нагрузка для бактерий $5 \cdot 10^5$ клеток агаровой 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл.

Для выращивания грибов использовали среду Сабуро (рН 6,0–6,8). Нагрузка 500 тыс. репродуктивных телес в 1 мл. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл. Антимикробную активность соединений по минимальной бактериостатической или микостатической концентрации химических соединений, выраженной в мкг/мл.

Результаты испытаний активности и токсичности приведены в таблице.

Таким образом, 2,4-дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния общей формулы 1 обладают более широким спектром бактериостатической и фунгистатической активности, чем 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, а также являются менее токсичными соединениями.

Результаты испытаний на антимикробную и фунгистатическую активность (минимальная бактериостатическая и микостатическая концентрация указаны в мкг/мл).

Штамм микроорганизмов и грибов	2,4-Дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния	
	1a	1б
Staphylococcus aureus 209 P	100	более 200
Escheria colie 675	200	более 200
Shigella Flexneri	50	200
Bacilus antracoides 1312	6,25	200
Microsporium lanosum 257	50	200
Trichophyton mentag. IMI 124768	50	200
Aspergillus niger ВКМФ-1119	200	Более 200
Токсичность ЛД ₅₀ , мг/кг	44,7±6,05	48,7±2,67

Редактор О. Кузнецова Техред М.Ходанич

Корректор Л. Патай

Заказ 6978/3

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4